

· 病例报告 ·

来那度胺联合自体造血干细胞移植治疗 POEMS 综合征 1 例及文献复习

张权娥, 陈月, 张丽娟, 丁亦含, 王春玲, 何正梅*

南京医科大学附属淮安第一医院血液科, 江苏 淮安 223300

[关键词] POEMS 综合征; 来那度胺; 自体造血干细胞移植

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2024)02-293-04

doi:10.7655/NYDXBNSN230822

Lenalidomide combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of POEMS syndrome: a case report and literature review

ZHANG Quane, CHEN Yue, ZHANG Lijuan, DING Yihan, WANG Chunling, HE Zhengmei*

Department of Hematology, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

[Key words] POEMS syndrome; lenalidomide; autologous hematopoietic stem cell transplantation

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(02): 293-296]

POEMS 综合征 (POEMS syndrome) 是一种罕见的克隆性浆细胞病, Bardwick 等^[1]于 1980 年根据该疾病主要症状的首字母: 多发性神经病 (polyneuropathy)、脏器肿大 (organomegaly)、内分泌异常 (endocrinopathy)、M 蛋白 (mprotein)、皮肤改变 (skin changes), 提出了 POEMS 综合征的命名方式。POEMS 综合征的临床表现复杂, 涉及多个学科, 并且没有特定的检查方法, 所以 POEMS 综合征早期容易漏诊或误诊。该病发病机制尚不清, 可能与细胞因子失衡相关。目前 POEMS 综合征尚无统一治疗方案, 推荐治疗方案均来源于有限的临床试验和病例系列报道, 有文献报道来那度胺联合地塞米松治疗 POEMS 综合征取得了较好疗效^[2-3]。大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT) 也因其良好

的疗效被推荐为 POEMS 综合征治疗的一线选择^[4]。而来那度胺联合自体造血干细胞移植治疗 POEMS 综合征的报道较少, 本研究报道 1 例 POEMS 综合征患者, 采用来那度胺为主的方案联合自体干细胞移植治疗取得较好疗效, 并结合相关文献, 对该方案治疗 POEMS 综合征的安全性和疗效进行相关讨论。

1 病例资料

患者, 男, 42 岁, 2022 年 5 月 4 日因“双下肢肌力减退伴肢端麻木 2 个月”首先就诊于南京医科大学附属淮安第一医院骨科, 后转入血液科进一步诊治。患者自诉双下肢肌力逐渐减退伴肢端麻木逐渐加重, 行走能力逐渐丧失, 就诊时不能独立行走, 需借助双拐或轮椅协助行走。既往无特殊病史。查体: 面色暗红, 可见白甲, 躯干皮肤见散在色素脱失圆形白斑, 双侧乳腺增生肿大 (图 1)。双下肢麻木感由双足趾向上延伸至双侧大腿下 1/3, 双足有袜套样感觉及表皮针刺感。双侧髂腰肌和双侧伸膝肌力 4 级, 双踝背伸及跖屈肌力 0 级, 双下肢膝以下皮肤浅感

[基金项目] 江苏省卫生健康委科研项目 (H2019082); 淮安市科技局支撑项目 (HAB202020)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: hzm0907@126.com

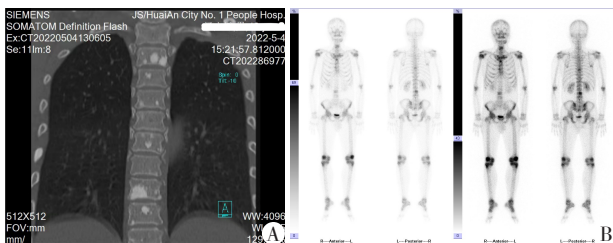
觉明显减低,双侧膝腱反射减弱,双侧跟腱反射消失。实验室检查:红细胞计数和血红蛋白增多(6.05×10^{12} 个/L, 188 g/L),脂代谢异常(甘油三酯 1.81 mmol/L, 参考值 0~1.70 mmol/L)。免疫固定电泳示单克隆免疫球蛋白类型为 IgG- λ 型。骨髓象示粒系、红系、巨核系增生活跃,血小板散在成簇可见。骨髓病理示浆细胞增多占 5%,免疫组化:CD38 散在及小簇(+)、CD138 散在及小簇(+)、Kappa 散在少(+)、Lambda 散在及小簇(+)、CD20 散在少(+)、CD117 偶见(+)、CD56 散在及小簇(+)、Ki-67(10%+)。促肾上腺皮质激素(ACTH)(上午)76.10 pg/mL、雌二醇(E2)98.60 pg/mL和垂体泌乳素(PRL)18.00 ng/mL均增高。脑脊液示潘氏试验阳性,细胞总数 7.00×10^6 个/L,脑脊液蛋白 >3.00 g/L。脑脊液免疫球蛋白 G 262.00 mg/L。血管内皮生长因子(VEGF) 136.80 pg/mL(参考值 6.25~142.20 pg/mL)。双眼 OCT 示未见视乳头水肿。肌电图示双侧上下肢周围神经损害(感觉运动均受累)。CT检查示胸廓组成骨、全脊柱、骨盆多发成骨性改变(图 2A)和 SPECT 检查示第 8 胸椎、第 3 腰椎、骶骨、右侧股骨大转子放射性摄取异常增浓(图 2B)。影像学检查提示硬化性骨病表现。

综合上述资料,该患者诊断 POEMS 综合征。获得知情同意后,2022 年 5 月 17 日予 Rd 方案化疗(来那度胺 25 mg/d 第 1~21 天;地塞米松 40 mg/d 第 1、8、15、22 天),28 d 为 1 个疗程。辅助营养神经及预防化疗不良反应治疗。Rd 方案化疗 3 个疗程,疗效评价指标为:①免疫固定电泳提示血清游离轻链较治疗前下降 50%以上;②血清 VEGF 较治疗前稍下降;③双下肢麻木较治疗前缓解,肌电图提示神经传导速率改善,双侧乳腺肿大较治疗前缩小。2022 年 8 月 24 日行自体外周血造血干细胞动员,环磷酰胺(CTX)5 g+联合 G-CSF 450 μ g/d \times 5 d 处理后,采集 CD34⁺细胞 5.97×10^6 个/kg,有核细胞计数 10.3×10^8 个/kg。由于经济原因患者继续口服 Rd 方案化疗 1 疗程。2022 年 10 月 15 日行自体造血干细胞移植术,具体为:治疗前 3 d 和 2 d,马法兰 150 mg/d;0 d 自体外周血造血干细胞回输,应用 G-CSF 促进造血重建,血小板计数 $> 20 \times 10^9$ 个/L 的时间为移植后第 10 天(+10 d),中性粒细胞绝对计数 $> 0.5 \times 10^9$ 个/L 的时间为移植后第 11 天(+11 d),移植第 13 天顺利出仓。自体造血干细胞移植后予来那度胺单药维持治疗。移植后随访 8 个月,再次评估疗效,血清游离轻链已转阴,血液学疗效达完全缓解,双下肢麻木明显改善,双侧乳腺肿大较治疗前明显缩小。



图 1 色素脱失白斑和乳腺肿大

Figure 1 Depigmented white patches and breast enlargement



A: CT map. B: SPECT map.

图 2 硬化性骨病

Figure 2 Sclerotic bone disease

2 讨论

POEMS 综合征是一种罕见的副肿瘤综合征,其原因是由于单克隆浆细胞异常增殖导致,临床表现复杂,早期易误诊^[5]。POEMS 综合征典型表现为多发性周围神经病、脏器肿大、内分泌异常、M 蛋白和皮肤改变,该综合征还有其他重要特征,包括视乳头水肿、血管外体液容量增加、硬化性骨病、血小板增多、红细胞增多、VEGF 水平增加、易形成血栓、肺功能异常,可伴有 Castleman 病等其他临床或实验室表现^[6-7]。2017 年国际骨髓瘤协作组修订了 POEMS 综合征诊断标准^[8],诊断需要满足 2 条强制标准、至少 1 条主要标准及至少 1 条次要标准。强制标准:①存在多发性周围神经病(脱髓鞘为典型类型);②存在单克隆浆细胞增殖性疾病(绝大部分为 λ 型)。主要标准:①存在 Castleman 病;②存在硬化性骨病变;③VEGF 水平升高。次要标准:①血管外体液容量增加(周围性水肿、胸腔积液、腹腔积液);②内分泌异常;③皮肤改变;④视乳头水肿,血小板增多/红细胞增多。该例患者有周围神经病,双下肢肌力和感觉异常,存在单克隆浆细胞增殖性疾病,

血清蛋白电泳示单克隆免疫球蛋白类型 IgG-λ型,符合2条强制标准。该患者影像学提示存在硬化性骨病,符合1条主要标准。实验室检查提示有内分泌异常,血常规提示红细胞增多,临床表现可见白甲、色素沉着,乳腺肿大等,符合3条次要标准。因此该患者明确诊断为POEMS综合征。

目前,POEMS综合征的治疗方案尚无共识,已有的治疗方案多借鉴浆细胞增殖性疾病的治疗。系统性治疗包括来那度胺+地塞米松、美法兰+地塞米松、沙利度胺+地塞米松、环磷酰胺+地塞米松、硼替佐米+地塞米松及自体外周血干细胞移植等。来那度胺作为第二代免疫调节剂,因其较好的抗骨髓瘤疗效和较低的神经毒性特点,适用于治疗POEMS综合征。一项前瞻性单臂临床试验研究报告,来那度胺联合地塞米松治疗沙利度胺难治性POEMS综合征是安全有效的^[3]。有研究报告,来那度胺为POEMS综合征的一种治疗选择,与cereblon(CRBN)基因表达水平有关,是来那度胺作用的直接靶点分子,cereblon基因高表达的患者往往具有更好的药物敏感性^[9]。一项前瞻性实验研究发现小剂量来那度胺联合地塞米松治疗POEMS综合征可有效逆转皮肤变化。该研究共入组41例18岁以上初诊POEMS综合征的患者,其中36例患者完成了12个疗程的治疗,在皮肤色素沉着、血管瘤、多毛、白甲、肢端发绀等表现中,分别有26/34(76.5%)、11/30(36.7%)、14/15(93.3%)、21/21(100%)和4/4(100%)在12个月时完全缓解^[10]。近年来,随着浆细胞疾病治疗的进展,有研究报告,多种新药如达雷妥尤单抗、卡非佐米、泊马度胺、埃罗妥珠单抗等应用于POEMS综合征取得较好疗效^[11]。

外周血自体干细胞移植已被证实可用于POEMS综合征的治疗,并且多个中心已经报道了AHSCT治疗POEMS综合征的疗效^[12-16]。基于大剂量马法兰预处理的AHSCT已经成为初治POEMS综合征患者的一线治疗选择,移植后患者的实验室检查指标和临床症状均明显改善。有条件的患者进行AHSCT治疗可进一步提高疗效。一项单中心回顾性研究比较了347例POEMS综合征患者接受三种一线治疗方案的疗效和生存率:自体干细胞移植(AHSCT, $n=165$)和美法兰+地塞米松(MDex, $n=79$)或来那度胺+地塞米松(LDex, $n=103$)。结果显示,ASCT组在总体血液学完全缓解(CRH)方面优于MDex组,在VEGF完全缓解(CRV)方面优于MDex组或LDex组。还有研究报告AHSCT治疗POEMS综

合征的疗效显著^[17],患者耐受性好,移植后迅速实现造血重建,3个月后血清VEGF水平明显下降或恢复正常,神经系统缓解的比例为5/6。

根据文献回顾,来那度胺联合地塞米松是POEMS综合征一线方案选择之一,结合AHSCT治疗可进一步提高疗效。本研究回顾性分析1例POEMS综合征患者,因严重周围神经病变就诊,由于来那度胺具有较低的神经毒性,因此该患者选择了来那度胺联合地塞米松方案治疗,经过3个周期的化疗,患者的临床症状和实验室指标均有所改善,随后,继续予Rd方案化疗1个周期,并进行了自体造血干细胞移植治疗,移植后患者临床症状和实验室指标进一步改善。并予来那度胺维持治疗。移植后随访8个月,患者血液学疗效达完全缓解,临床症状明显改善。

综上所述,POEMS综合征患者的临床表现复杂多样,全面了解病史并进行全面检查对于确诊至关重要。POEMS综合征的治疗方案多借鉴浆细胞增殖性疾病的治疗。来那度胺联合地塞米松方案可以有效治疗POEMS综合征,而联合AHSCT能进一步提高治疗效果。因此,来那度胺联合AHSCT是POEMS综合征的治疗方案之一。随着治疗浆细胞疾病的多种新药出现,联合新药的方案可能会取得更好的疗效,POEMS综合征最佳治疗方案需进一步探讨和研究。

[参考文献]

- [1] BARDWICK P A, ZVAIFLER N J, GILL G N, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. report on two cases and a review of the literature[J]. *Medicine(Baltimore)*, 1980, 59(4):311-322
- [2] LI J, HUANG X F, CAI Q Q, et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(6):803-809
- [3] SUICHI T, MISAWA S, NAGASHIMA K, et al. Lenalidomide treatment for thalidomide-refractory POEMS syndrome: a prospective single-arm clinical trial [J]. *Intern Med*, 2020, 59(9):1149-1153
- [4] KAWAMURA N, KIRA J. Treatment strategy for POEMS syndrome [J]. *Brain Nerve*, 2008, 60(6):621-626
- [5] HE T, ZHAO A, ZHAO H, et al. Clinical characteristics and the long-term outcome of patients with atypical PO-

EMS syndrome variant with undetectable monoclonal gammopathy[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(3): 735-743

[6] KIM Y R. Update on the POEMS syndrome [J]. *Blood Res*, 2022, 57(S1): 27-31

[7] 管宇宙, 牛婧雯. POEMS综合征的诊断和治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(4): 448-452

[8] DISPENZIERI A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8): 814-829

[9] CAI Q Q, GAO X M, LE J, et al. Cereblon expression is a prognostic marker in newly diagnosed POEMS syndrome treated with lenalidomide plus dexamethasone [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(6): 1547-1552

[10] GAO Y, ZHANG S, YANG L, et al. Skin responses in newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome after therapy with low-dose lenalidomide plus dexamethasone [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681360

[11] VAXMAN I, KUMAR S K, BUADI F, et al. Daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide for the treatment of POEMS syndrome: the mayo clinic experience [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 91

[12] 段明辉, 周道斌, 焦力, 等. 自体外周血造血干细胞移植治疗 POEMS 综合征的初步研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11): 744-747

[13] AUTORE F, PICCIRILLO N, NOZZA A, et al. Peripheral blood hemopoietic stem cell mobilization regimens in POEMS syndrome: a retrospective study at 2 hematologic italian centers [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(12): 2514-2516

[14] BAA A K, CHELLAPURAM S K, SHARMA A, et al. Poems syndrome: consolidation with autologous stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(10): 2597-2599

[15] 王萌, 张靖岚, 万鼎铭, 等. POEMS综合征患者的临床特征及疗效分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5): 1645-1648

[16] 程平, 王兰兰, 关军, 等. 以伊沙佐米为基础的方案序贯自体造血干细胞移植治疗 POEMS 综合征的临床观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 937-942

[17] 廖丽昇, 郑志海, 曲双, 等. 自体外周血造血干细胞移植治疗 POEMS 综合征 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(3): 209-212

[收稿日期] 2023-10-19
(本文编辑:唐震)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!